



|                   |     |
|-------------------|-----|
| REC'D 02 AUG 2000 |     |
| WIPO              | PCT |

#2

**PRIORITY DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

## Bescheinigung

EP 00/06056  
EJW

Die Aventis Research & Technologies GmbH & Co KG in Frankfurt am Main/Deutschland  
hat eine Patentanmeldung unter der Bezeichnung

„Verfahren zur Herstellung von Aminen durch homogen katalysierte reduktive Aminierung  
von Carbonylverbindungen“

am 17. Juli 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen  
Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole  
C 07 B , C 07 D und C 07 C der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 17. März 2000

**Deutsches Patent- und Markenamt**

**Der Präsident**

Im Auftrag

**BEST AVAILABLE COPY**

Aktenzeichen: 199 33 611.3

Dzierzon

Verfahren zur Herstellung von Aminen durch homogen katalysierte reduktive

5    Aminierung von Carbonylverbindungen

Die Erfindung beschreibt die Herstellung von Aminen durch die Reaktion von Aldehyden oder Ketonen mit Ammoniak bzw. primären oder sekundären Aminen in Gegenwart von Wasserstoff und in Anwesenheit homogener Metallkatalysatoren  
10    unter milden Bedingungen. Als Metallkatalysatoren werden Komplexe später Übergangsmetalle mit phosphorhaltigen Liganden eingesetzt.

Amine spielen eine dominierende Rolle in zahlreichen komplexen Naturstoffen wie beispielsweise den Alkaloiden, Vitaminen oder Aminosäuren, deren chemische,  
15    pharmazeutische und industrielle Bedeutung unbestritten ist. Als chemische Zwischenprodukte finden Amine u.a. Anwendung in der Synthese von Pharmazeutika, Agrochemikalien, Nahrungsmittelzusatzstoffen, Farbstoffen oder Kosmetika. Für den Bereich der Wirkstoffe spielen dabei Aminosäuren und Aminoalkohole eine überragende Rolle.

20    Für die Synthese von unfunktionalisierten und funktionalisierten Aminen spielt die heterogen katalysierte Aminierung von Ketonen und Aldehyden eine große Rolle (Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals, Academic Press, New York, 1967, S. 291 ff; Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis, Academic Press, New York,  
25    1979, 165 ff). Als heterogene Katalysatoren wurden beispielsweise  $\text{CuCr}_2\text{O}_4 \cdot \text{CuO}$  (Kurc et al. Chem. Prum. 1987, 37, 26), Re oder Cu (DE-A-19631521, Raney-Nickel (EP-A-0011401), Ru geträgert auf  $\text{MgO}/\text{Al}_2\text{O}_3$  (DE-A-4010252), Ru geträgert auf  $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$  (EP-A-0449089), Cu geträgert auf  $\text{Al}_2\text{O}_3$  (Barrault et al. Rev. Fr. Corps Gras 1991, 38, 103) oder Fe (CA-A-0907059) eingesetzt.

30    Prinzipiell hat die heterogene Reaktionsführung jedoch beträchtliche Nachteile ( J. Hagen, Technische Katalyse, VCH, Weinheim, 1996, S. 10). Es hat sich gezeigt, daß charakteristische Probleme beim Stoffübergang zwischen den Phasen auftreten und

Im Ergebnis die Reaktionsgeschwindigkeit beträchtlich herabsetzen. Aus diesem

Grund sind für die heterogen katalysierte Aminierung meist hohe  
Reaktionstemperaturen von bis zu 150 °C und Drucke bis zu 250 bar erforderlich.  
Dies stellt einen beträchtlichen ökonomischen Aufwand beim Bau und Betrieb  
5 entsprechender Anlagen dar.

Die Entwicklung neuer Katalysatoren, welche die gewünschte Reaktion unter  
milderen Bedingungen ermöglichen ist deshalb von außerordentlichen Interesse.  
Darüber hinaus ist die Toleranz gegenüber weiteren funktionellen Gruppen, welche  
üblicherweise z.B. bei der Synthese von Wirkstoffen im Molekül vorhanden sind,  
10 aufgrund der drastischen Reaktionsbedingungen deutlich eingeschränkt.

Weiterhin lassen sich die heterogenen Katalysatoren nur schwierig charakterisieren,  
ein Fakt der die Reproduzierbarkeit der Katalyseergebnisse nachhaltig  
beeinträchtigen kann und das rationale Katalysatordesign bzw. Modifizierungen für  
spezielle Aufgabenstellung erschwert oder gar unmöglich macht.

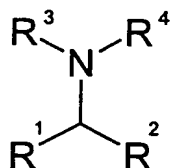
15 Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, ein Verfahren zu finden, mit  
welchem die Aminierung unter milden Bedingungen ermöglicht wird und die oben  
aufgeführten Probleme vermieden werden können.

20 Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß die gewünschten Amine sehr  
effizient durch die reduktive Aminierung von Ketonen und Aldehyden in Gegenwart  
von katalytisch wirkenden Übergangsmetallkomplexen auf der Basis von  
phosphorhaltiger Liganden unter milden Bedingungen zugänglich sind.

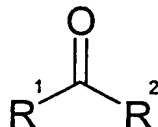
25 Die angewandten Übergangsmetallkatalysatoren liefern in der reduktiven Aminierung  
gute bis sehr gute Ausbeuten an gewünschtem Amin. Gleichzeitig kann ein sehr  
hohes Amin/Alkohol-Verhältnis in den Produkten realisiert werden.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren werden die bekannten Nachteile der  
30 heterogen katalysierten reduktiven Aminierung umgangen.

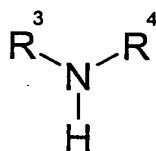
Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung von  
Aminen der Formel (III)



durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (I)

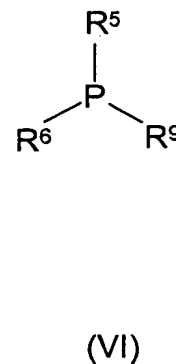
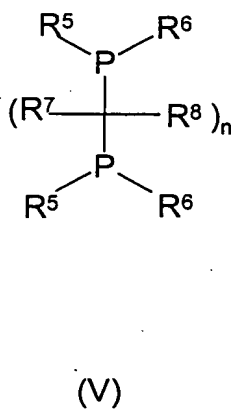
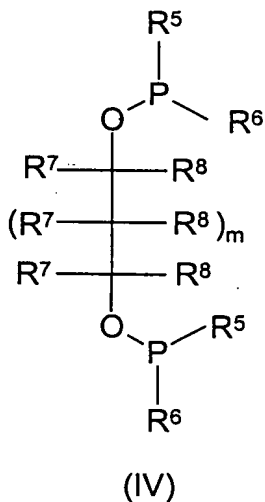


mit einer Verbindung der Formel (II)



worin die Reste  $R^1$  bis  $R^4$  unabhängig voneinander aus der Gruppe von Wasserstoff,  $(C_1-C_{24})$ -Alkyl,  $(C_6-C_{10})$ -Aryl ausgewählt werden und  $R^1$  und  $R^2$  als auch  $R^3$  und  $R^4$  können durch kovalente Bindungen verknüpft sein, so daß  $R^1$  und  $R^2$  als auch  $R^3$  und  $R^4$  jeweils einen vier- bis achtegliedrigen Ring bilden,

- 10 in Gegenwart von Wasserstoff und eines homogenen Katalysatorsystem enthaltend mindestens einen Metallatom-Ligand-Komplex enthaltend ein Metallatom ausgewählt aus der Gruppe Rh, Ru, Ir, Pd, Pt und Ni und einem oder mehreren mono- oder bidentate achirale oder chirale Liganden der Formel (IV), (V) oder (VI)



wobei  $R^5$  bis  $R^9$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(C_1-C_{24})$ -Alkyl,  $(C_6-C_{10})$ -Aryl, O- $(C_1-C_{24})$ -Alkyl oder O- $(C_6-C_{10})$ -Aryl bedeuten und  $R^5$  und  $R^6$  auch durch eine kovalente Bindung verknüpft sein, so daß eine cyclische Verbindung von vier bis zu acht Atomen vorliegt, und m eine ganze Zahl 0, 1 oder 2 und n eine ganze Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet.

Alkyl im Sinne der vorliegenden Erfindung steht für einen nichtverzweigten oder verzweigten aliphatischen oder cyclischen Kohlenwasserstoff und Aryl für einen aromatischen Rest welcher auch ein Aromat mit mindestens einen Stickstoff- oder Sauerstoffatom sein kann. Sowohl Alkyl als auch Aryl können Substituenten die unabhängig voneinander Wasserstoff, O-Alkyl- $(C_1-C_8)$ , OCO-Alkyl- $(C_1-C_8)$ , O-Phenyl, Phenyl, Aryl, Fluor, Chlor, Brom, Iod, OH,  $NO_2$ , SiAlkyl<sub>3</sub>- $(C_1-C_8)$ ,  $CF_3$ , CN, COOH, COOM, wobei M ein Kation darstellt, CHO,  $SO_3H$ ,  $NH_2$ , NH-Alkyl- $(C_1-C_8)$ , N-Alkyl<sub>2</sub>- $(C_1-C_8)$ , P-Alkyl<sub>2</sub>- $(C_1-C_8)$ ,  $SO_2$ -Alkyl- $(C_1-C_6)$ , SO-Alkyl- $(C_1-C_6)$ , NHCO-Alkyl- $(C_1-C_4)$ , COO-Alkyl- $(C_1-C_8)$ ,  $CONH_2$ , CO-Alkyl- $(C_1-C_8)$ , NHCOH, NHCOO-Alkyl- $(C_1-C_4)$ , CO-Phenyl, COO-Phenyl, COO-Aryl- $(C_6-C_{10})$ , CO-Aryl- $(C_6-C_{10})$ , CHCH-CO<sub>2</sub>-Alkyl- $(C_1-C_8)$ , P(Phenyl)<sub>2</sub>, CHCHCO<sub>2</sub>H, P-Alkyl<sub>2</sub>- $(C_1-C_8)$ , PO-Phenyl<sub>2</sub>, POAlkyl<sub>2</sub>- $(C_1-C_4)$ ,  $PO_3H_2$ , PO(O-Alkyl- $(C_1-C_6))_2$ ,  $SO_3$ -Alkyl- $(C_1-C_4)$ ,  $SO_2$ -Alkyl- $(C_1-C_6)$ , SO-Alkyl- $(C_1-C_6)$  oder Si(Alkyl)<sub>3</sub>- $(C_1-C_8)$  bedeuten, tragen.

In einer bevorzugten Ausführung bedeutet  $R^1$  bis  $R^4$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(C_1-C_{12})$ -Alkyl,  $(C_6-C_{10})$ -Aryl, wobei Alkyl einen nichtverzweigten oder verzweigten aliphatischen oder cyclischen Kohlenwasserstoff und Aryl einen aromatischen Rest welcher auch ein Aromat mit mindestens einen Stickstoff-, Sauerstoff- und/oder Schwefelatom sein kann ausgewählt ist. Sowohl Alkyl als auch Aryl können Substituenten die unabhängig voneinander Wasserstoff, O-Alkyl- $(C_1-C_8)$ , OCO-Alkyl- $(C_1-C_8)$ , O-Phenyl, Phenyl, Aryl, Fluor, Chlor, Brom, Iod, OH,  $NO_2$ , SiAlkyl<sub>3</sub>- $(C_1-C_8)$ ,  $CF_3$ , CN, COOH, COOM, wobei M ein einwertiges Kation ausgewählt ist aus der Gruppe Na, K, Rb, Cs,  $NH_4$ , N(Alkyl)<sub>4</sub>, N(Aryl)<sub>4</sub>, P(Alkyl)<sub>4</sub>, P(Aryl)<sub>4</sub> darstellt,  $SO_3H$ , N-Alkyl<sub>2</sub>- $(C_1-C_8)$ ,  $SO_2$ -Alkyl- $(C_1-C_6)$ , SO-Alkyl- $(C_1-C_6)$ , NHCO-Alkyl- $(C_1-C_4)$ , COO-Alkyl- $(C_1-C_8)$ ,  $CONH_2$ , CO-Alkyl- $(C_1-C_8)$ , CO-Phenyl, COO-Phenyl, COO-Aryl- $(C_6-C_{10})$ , CO-Aryl- $(C_6-C_{10})$ , PO-Phenyl<sub>2</sub>, POAlkyl<sub>2</sub>- $(C_1-C_4)$ ,

5  
PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, PO(O-Alkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>-Alkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), SO<sub>2</sub>-Alkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), SO-Alkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>), Si(Alkyl)<sub>3</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), wobei Alkyl und Aryl oben genannte Bedeutung haben. Sowohl R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> als auch R<sup>3</sup> und R<sup>4</sup> können durch kovalente Bindungen verknüpft sein, so daß ein fünf- bis siebengliedriger Ring vorliegt.

5

Als homogener Metallatom-Ligand-Komplex werden vorzugsweise Metallkomplexe mit Zentralatomen aus der Gruppe Rh, Ru, Ir, Pd, Pt, Ni angewandt, insbesondere solche, die als Zentralatom Rhodium enthalten.

- 10 Bevorzugte Liganden der allgemeinen Formeln (IV), (V) oder (VI) sind solche, bei denen R<sup>5</sup> bis R<sup>9</sup> unabhängig voneinander aus der Gruppe (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, O-(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, wobei Alkyl einen nichtverzweigten oder verzweigten aliphatischen oder cyclischen Kohlenwasserstoff und Aryl einen aromatischen Rest, mit m zwischen null und zwei und mit n zwischen eins und  
15 sechs, ausgewählt ist. Sowohl Alkyl als auch Aryl können Substituenten die unabhängig voneinander Wasserstoff, O-Alkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), O-Phenyl, Phenyl, Aryl, Fluor, Chlor, OH, NO<sub>2</sub>, SiAlkyl<sub>3</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), CF<sub>3</sub>, CN, SO<sub>3</sub>H, N-Alkyl<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), CO-Phenyl, COO-Phenyl, COO-Aryl-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), CO-Aryl-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), PO-Phenyl<sub>2</sub>, POAlkyl<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), PO(O-Alkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, Si(Alkyl)<sub>3</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), wobei Alkyl und Aryl oben genannte  
20 Bedeutung haben.

Dabei können R<sup>5</sup> und R<sup>6</sup> auch durch eine kovalente Bindung verknüpft sein, so daß eine cyclische Verbindung von fünf bis zu sieben Atomen vorliegt.

- Die phosphorhaltigen Liganden lassen sich unter den dem Fachmann geläufigen  
25 Bedingungen herstellen (beispielsweise nach Methoden wie sie in Chemistry of Organophosphorous Compounds, Ed. F. R. Hartley, Serial Ed. S. Patai, Vol. 1, John Wiley, 1990 beschrieben sind. Die Liganden und oder Metallkomplexe sind teilweise auch kommerziell erhältlich (beispielsweise von Aldrich oder Stremm)

- 30 Die Metallkomplexe lassen sich beispielsweise synthetisieren, indem man in bekannter Weise (EP-A -0158875; EP-A-0437690) durch Umsetzung mit Rhodium-, Iridium-, Ruthenium-, Palladium-, Platin- bzw. Nickelkomplexen, die labile Liganden enthalten (z.B. [Rh(COD)<sub>2</sub>]BF<sub>4</sub>, RuCl<sub>2</sub>(COD)]<sub>n</sub>, [Ir(COD)Cl]<sub>2</sub>) mit den

phosphorhaltigen Liganden katalytisch aktive Komplexe generiert. Darüberhinaus können alle, dem Metallorganiker geläufigen Methoden zur Generierung entsprechender Komplexe genutzt werden.

Die Katalysatoren können dabei in situ aus dem Metallprecursor und dem Liganden erzeugt werden, oder sie werden in isolierter Form eingesetzt.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird in der Regel bei einer Temperatur von -40 - 100 °C, bevorzugt bei -20 - 50 °C, besonders bevorzugt bei 0 - 30 °C durchgeführt.

Der Wasserstoffanfangsdruck kann in einem großen Bereich zwischen 0.1 bar und 300 bar für das erfindungsgemäße Verfahren variiert werden. Bevorzugt arbeitet man bei 10 bar - 100 bar. Besonders bevorzugt wird zwischen 20 und 60 bar gearbeitet

Additive sind Säuren, wie beispielsweise p-Toluolsulfonsäure, Tetrafluorborsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Basen wie Natronlauge, Kalilauge, tertiäre Amine, Protonen-schwamm, Cäsiumcarbonat, Acetat, Soda, Salze wie die Halogenide der Alkalimetalle oder Halogenide von Ammoniumsalzen, die von 0 - 100 mol-% bezogen auf das eingesetzte Amin (II) angewandt werden.

20

Bevorzugt ist die reduktive Aminierung mit Phosphin-Rhodium-Komplexen in Anwesenheit von Säuren.

Die reduktive Aminierung mit Phosphinit-Rhodium-Katalysatoren läuft bevorzugt ohne die Anwesenheit von Additiven ab.

25

Bevorzugte Lösungsmittel für die reduktive Aminierung sind Alkohole, insbesondere C1-C6-Alkanole, insbesondere bevorzugt Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder aber auch Wasser und Gemische derselben. Bei schlecht löslichen Substraten sind auch Lösungsmittelgemische von Alkoholen und halogenierten Kohlenwasserstoffen und/oder Ethern, insbesondere cyclischen Ethern wie THF, und/oder aromatischen Kohlenwasserstoffen wie Toluol geeignet.

30

Der Katalysator wird üblicherweise in Mengen von 0.001 bis 5 mol-%, bevorzugt 0.001 bis 0.01 mol-%, bezogen auf die Carbonylkomponente der Formel (I) eingesetzt.

- 5 Die nachstehenden Beispiele dienen der Erläuterung der Erfindung, ohne diese darauf zu beschränken.

#### Beispiel 1

In einem Autoklaven wurde eine Lösung von 5.0 mmol Acetophenon, 5.0 mmol  
10 Piperidin und 0.01 mmol Rh[(dppb)COD]BF<sub>4</sub> in 10 ml Methanol bei Raumtemperatur und einem Anfangswasserstoffdruck von 51-52 bar 19.7 h lang gerührt. Unter diesen Bedingungen wurde das Keton zu 25.4 % umgesetzt. Das <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopisch bestimmte Verhältnis von 1-N-Piperidinylethylbenzol zu 1-Phenylethylcarbinol im Produkt betrug 1/10.

15

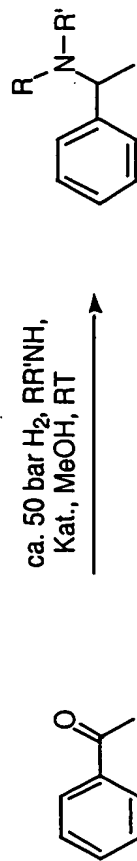
#### Beispiel 2

In einem Autoklaven wurde eine Lösung von 5.0 mmol Acetophenon, 5.0 mmol  
Piperidin, 0.2 mmol p-Toluolsulfonsäure und 0.01 mmol Rh[(dppb)COD]BF<sub>4</sub> in 10 ml  
Methanol bei Raumtemperatur und einem Anfangswasserstoffdruck von 51-52 bar  
20 16 h lang gerührt. Unter diesen Bedingungen wurde das Keton zu 5.6 % umgesetzt.  
Das Verhältnis von 1-N-Piperidinylethylbenzol zu 1-Phenylethylcarbinol im Produkt  
betrug 2/1.

#### Beispiel 3

25 In einem Autoklaven wurde eine Lösung von 5.0 mmol Acetophenon, 5.0 mmol  
Benzylamin und 0.01 mmol Rh[(dppb)COD]BF<sub>4</sub> in 10 ml Methanol bei  
Raumtemperatur und einem Anfangswasserstoffdruck von 51-52 bar 20 h lang  
gerührt. Unter diesen Bedingungen wurde das Keton zu 10.7 % umgesetzt. Das  
Verhältnis von 1-N-Piperidinylethylbenzol zu 1-Phenylethylcarbinol im Produkt betrug  
30 1/10.



Tabelle 1. Übersicht über die reduktive Aminierung von Acetophenon<sup>a</sup>

5

| Beispiel | Katalysator                               | Amin (Acetophenon:Amin)                               | Zeit (h) | Umsatz von<br>RR'C=O<br>(%) | C-N/C-OH Verhältnis |
|----------|---|---|----------|-----------------------------|---------------------|
| 1        | Rh[(dppb)COD]BF <sub>4</sub> <sup>b</sup> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NH (1:1)              | 19.7     | 25.4                        | 0.1                 |
| 2        | Rh[(dppb)COD]BF <sub>4</sub> <sup>b</sup> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NH (1:1) <sup>c</sup> | 16       | 5.6                         | 2                   |
| 3        | Rh[(dppb)COD]BF <sub>4</sub> <sup>b</sup> | BnNH <sub>2</sub> (1:1)                               | 20       | 10.7                        | 0.1                 |

<sup>a</sup> Bedingungen: 5.0 mmol Acetophenon, 5.0 mmol Amin, 0.01 mmol Präkatalysator, 10 ml MeOH, RT, Anfangswasserstoffdruck: 51-52 bar; <sup>b</sup> dppb = 1,4-Bis(diphenylphosphino)butan; <sup>c</sup> TsOH als Additiv (molares Verhältnis Additiv:Kat.=20:1).

Tabelle 2. Reduktive Aminierung von Benzaldehyd<sup>a</sup>

## 5 Beispiele 4-9.

Die Reaktionen wurden unter den Bedingungen durchgeführt, wie sie in den Beispielen 1-3 beschrieben wurden.

| Beispiel | Katalysator                               | Amin <sup>b</sup>                  | Additiv <sup>c</sup> | Umsatz von RR'C=O (%) <sup>d</sup> | C-N/C-OH |
|----------|---|------------------------------------|----------------------|------------------------------------|----------|
| 4        | Rh(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> Cl     | (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NH | -                    | 94.5                               | 0.13     |
| 5        | Rh[(dppb)COD]BF <sub>4</sub> <sup>e</sup> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NH | -                    | > 99.9                             | 1.5      |
| 6        | Rh[(dppb)COD]BF <sub>4</sub> <sup>e</sup> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NH | TsOH                 | > 99.9                             | 1.3      |
| 7        | Rh[(dppb)COD]BF <sub>4</sub> <sup>e</sup> | BnNH <sub>2</sub>                  | -                    | 38.7                               | nur Amin |
| 8        | Rh[(DPOE)COD]BF <sub>4</sub> <sup>f</sup> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NH | -                    | > 99.9                             | 1.8      |
| 9        | Rh[(DPOE)COD]BF <sub>4</sub> <sup>f</sup> | (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> NH | TsOH                 | > 99.9                             | 1.4      |

<sup>a</sup> Bedingungen: siehe Tabelle 1; <sup>b</sup> molares Verhältnis von Benzaldehyd:Amin=1:1; <sup>c</sup> molares Verhältnis von TsOH:Kat.=20:1; <sup>d</sup> Umsatz

10 nach 20 h; <sup>e</sup> dppb = 1,4-Bis(diphenylphosphino)butan; <sup>f</sup> DPOE = = 1,2-Bis(diphenylphosphinoxy)ethan; BnNH<sub>2</sub> steht für Benzylamin

Tabelle 3. Reduktive Aminierung von 2-Phenylpropanal<sup>a</sup>

5

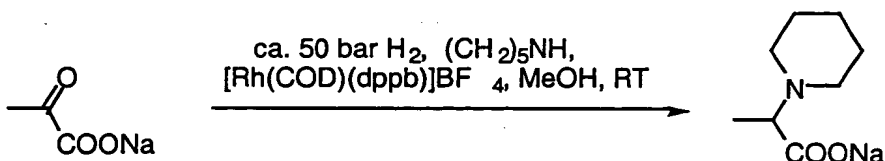
Beispiele 10-15.

Die Reaktionen wurden unter den Bedingungen durchgeführt, wie sie in den Beispielen 1-3 beschrieben wurden.

| B ispiel | Katalysator                                       | Amin<br>(Amin:C=O)               | Additiv (Ad:Kat)     | Umsatz von $\text{RR'C=O}$ (%) <sup>b</sup> | C-N/C-OH |
|----------|---|----------------------------------|----------------------|---|----------|
| 10       | $\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$              | $(\text{CH}_2)_5\text{NH}$ (1:1) | -                    | 70.3  | 0.45     |
| 11       | $\text{Rh}[(\text{dppb})\text{COD}]\text{BF}_4^c$ | $(\text{CH}_2)_5\text{NH}$ (1:1) | -                    | > 99.9                                      | 1.8      |
| 12       | $\text{Rh}[(\text{dppb})\text{COD}]\text{BF}_4^c$ | $(\text{CH}_2)_5\text{NH}$ (2:1) | -                    | > 99.9                                      | 1.9      |
| 13       | $\text{Rh}[(\text{dppb})\text{COD}]\text{BF}_4^c$ | $(\text{CH}_2)_5\text{NH}$ (1:1) | $\text{TsOH}$ (20:1) | > 99.9                                      | 4.8      |
| 14       | $\text{Rh}[(\text{DPOE})\text{COD}]\text{BF}_4^d$ | $(\text{CH}_2)_5\text{NH}$ (1:1) | -                    | > 99.9                                      | 6.8      |
| 15       | $\text{Rh}[(\text{DPOE})\text{COD}]\text{BF}_4^d$ | $(\text{CH}_2)_5\text{NH}$ (1:1) | $\text{TsOH}$ (20:1) | > 99.9                                      | 3.2      |

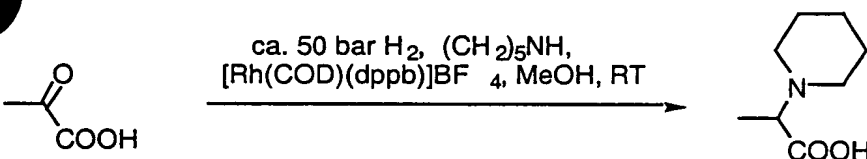
10 <sup>a</sup> Bedingungen siehe Tabelle 1; <sup>b</sup> Umsatz nach 20 h; <sup>c</sup> dppb = 1,4-Bis(diphenylphosphino)butan;<sup>d</sup> DPOE = 1,2-Bis(diphenylphosphinoxy)ethan.

## Beispiel 16.



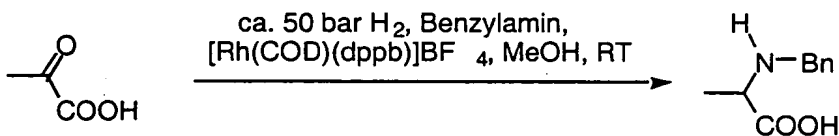
In einem Autoklaven wurde eine Lösung von 5.0 mmol Natriumpyruvat, 5.0 mmol Piperidin und 0.01 mmol  $\text{Rh}[(\text{dppb})\text{COD}]\text{BF}_4$  in 10 ml MeOH bei Raumtemperatur und einem Anfangswasserstoffdruck von 51-52 bar 89 h lang gerührt. Unter diesen Bedingungen wurde das Keton zu 82 % umgesetzt. Das  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopisch bestimmte Verhältnis von Natrium-N-cyclopentylalaninat zu Natrium-lactat im Produkt betrug 9.2/1.

## Beispiel 17.



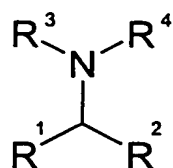
In einem Autoklaven wurde eine Lösung von 5.0 mmol Brenztraubensäure, 5.0 mmol Piperidin und 0.01 mmol  $\text{Rh}[(\text{dppb})\text{COD}]\text{BF}_4$  in 10 ml MeOH bei Raumtemperatur und einem Anfangswasserstoffdruck von 51-52 bar 20 h lang gerührt. Unter diesen Bedingungen wurde das Keton zu 99.6 % umgesetzt. Das  $^1\text{H}$ -NMR-spektroskopisch bestimmte Verhältnis von N-Cyclopentylalanin zu Milchsäure im Produkt betrug 1.4/1.

## Beispiel 18.

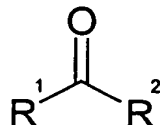


In einem Autoklaven wurde eine Lösung von 5.0 mmol Brenztraubensäure, 5.0 mmol Benzylamin und 0.01 mmol  $\text{Rh}[(\text{dppb})\text{COD}]\text{BF}_4$  in 10 ml MeOH bei Raumtemperatur und einem Anfangswasserstoffdruck von 51-52 bar 20 h lang gerührt. Unter diesen Bedingungen wurde das Keton zu 94 % umgesetzt. N-Benzylalanin ist unlöslich in der Reaktionsmischung und konnte durch Filtration abgetrennt werden. Nach Waschen des Filtrats mit MeOH und Ether wurde das reine Produkt erhalten (Fp. 238-239 °C).

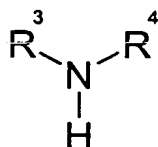
## 1. Verfahren zur Herstellung von Aminen der Formel (III)



durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (I)

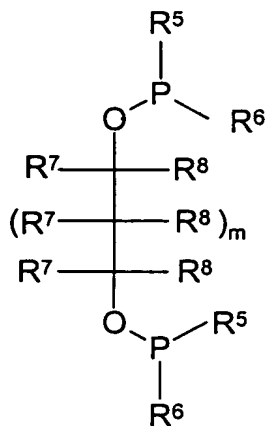


5 mit einer Verbindung der Formel (II)

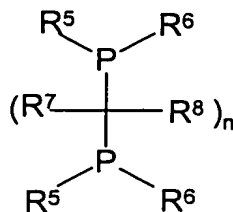


worin die Reste  $R^1$  bis  $R^4$  unabhängig voneinander aus der Gruppe von Wasserstoff,  $(C_1-C_{24})$ -Alkyl,  $(C_6-C_{10})$ -Aryl ausgewählt werden und  $R^1$  und  $R^2$  als auch  $R^3$  und  $R^4$  können durch kovalente Bindungen verknüpft sein, so daß  $R^1$  und  $R^2$  als auch  $R^3$  und  $R^4$  jeweils einen vier- bis achtegliedrigen Ring bilden,

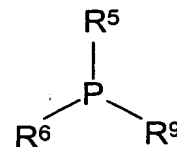
10 in Gegenwart von Wasserstoff und eines homogenen Katalysatorsystem enthaltend mindestens einen Metallatom-Ligand-Komplex enthaltend ein Metallatom ausgewählt aus der Gruppe Rh, Ru, Ir, Pd, Pt und Ni und einem oder mehreren mono- oder bidentate achirale oder chirale Liganden der Formel (IV), (V) oder (VI)



(IV)



(V)



(VI)

wobei  $R^5$  bis  $R^9$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(C_1-C_{24})$ -Alkyl,  $(C_6-C_{10})$ -Aryl, O- $(C_1-C_{24})$ -Alkyl oder O- $(C_6-C_{10})$ -Aryl bedeuten und  $R^5$  und  $R^6$  auch durch eine kovalente Bindung verknüpft sein, so daß eine cyclische Verbindung von vier bis zu acht Atomen vorliegt, und m eine ganze Zahl 0, 1 oder 2 und n eine ganze Zahl 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 bedeutet.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  bis  $R^4$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $(C_1-C_{12})$ -Alkyl,  $(C_6-C_{10})$ -Aryl, wobei Alkyl einen nichtverzweigten oder verzweigten aliphatischen oder cyclischen Kohlenwasserstoff und Aryl einen aromatischen Rest welcher auch ein Aromat mit mindestens einen Stickstoff-, Sauerstoff- und/oder Schwefelatom sein kann ausgewählt ist, bedeutet.

Verfahren gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß sowohl Alkyl als auch Aryl Substituenten die unabhängig voneinander Wasserstoff, O-Alkyl- $(C_1-C_8)$ , OCO-Alkyl- $(C_1-C_8)$ , O-Phenyl, Phenyl, Aryl, Fluor, Chlor, Brom, Iod, OH,  $NO_2$ , SiAlkyl<sub>3</sub>- $(C_1-C_8)$ ,  $CF_3$ , CN, COOH, COOM, wobei M ein einwertiges Kation ausgewählt ist aus der Gruppe Na, K, Rb, Cs,  $NH_4$ , N(Alkyl)<sub>4</sub>, N(Aryl)<sub>4</sub>, P(Alkyl)<sub>4</sub>, P(Aryl)<sub>4</sub> darstellt,  $SO_3H$ , N-Alkyl<sub>2</sub>- $(C_1-C_8)$ ,  $SO_2$ -Alkyl- $(C_1-C_6)$ , SO-Alkyl- $(C_1-C_6)$ , NHCO-Alkyl- $(C_1-C_4)$ , COO-Alkyl- $(C_1-C_8)$ ,  $CONH_2$ , CO-Alkyl- $(C_1-C_8)$ , CO-Phenyl, COO-Phenyl, COO-Aryl- $(C_6-C_{10})$ , CO-Aryl- $(C_6-C_{10})$ , PO-Phenyl<sub>2</sub>, POAlkyl<sub>2</sub>- $(C_1-C_4)$ ,  $PO_3H_2$ , PO(O-Alkyl- $(C_1-C_6))_2$ ,  $SO_3$ -Alkyl- $(C_1-C_4)$ ,  $SO_2$ -Alkyl- $(C_1-C_6)$ , SO-Alkyl- $(C_1-C_6)$ , Si(Alkyl)<sub>3</sub>- $(C_1-C_8)$ , wobei Alkyl und Aryl oben genannte Bedeutung haben, ausweist.

4. Verfahren gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^1$  und  $R^2$  als auch  $R^3$  und  $R^4$  durch kovalente Bindungen verknüpft sein, so daß ein fünf- bis siebengliedriger Ring vorliegt.

5. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als homogener Metallatom-Ligand-Komplex Metallkomplexe mit Zentralatomen aus der Gruppe Rh, Ru, Ir, Pd, Pt, Ni angewandt, insbesondere solche, die als Zentralatom Rhodium enthalten, eingesetzt werden.

6. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^5$  bis  $R^9$  unabhängig voneinander aus der Gruppe (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl, O-(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkyl, O-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)-Aryl ausgewählt werden.
- 5 7. Verfahren gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß Alkyl für einen nichtverzweigten oder verzweigten aliphatischen oder cyclischen Kohlenwasserstoff und Aryl für einen aromatischen Rest steht.
8. Verfahren gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß sowohl Alkyl als auch Aryl Substituenten die unabhängig voneinander Wasserstoff, O-Alkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), O-Phenyl, Phenyl, Aryl, Fluor, Chlor, OH, NO<sub>2</sub>, SiAlkyl<sub>3</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), CF<sub>3</sub>, CN, SO<sub>3</sub>H, N-Alkyl<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), CO-Phenyl, COO-Phenyl, COO-Aryl-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), CO-Aryl-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>), PO-phenyl<sub>2</sub>, POAlkyl<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), PO(O-Alkyl-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>))<sub>2</sub>, Si(Alkyl)<sub>3</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>), wobei Alkyl und Aryl oben genannte Bedeutung haben, aufweist.
- 15 9. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß  $R^5$  und  $R^6$  durch eine kovalente Bindung verknüpft sein, so daß eine cyclische Verbindung von fünf bis zu sieben Atomen vorliegt.
- 20 10. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das erfindungsgemäße Verfahren bei einer Temperatur von -40 -100 °C durchgeführt wird.
- 25 11. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß bei dem Verfahren weitere Additive eingesetzt werden.
12. Verfahren gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß das Verfahren mit Phosphin-Rhodium-Komplexen in Anwesenheit von Säuren durchgeführt wird
- 30 13. Verfahren gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß das Verfahren mit Phosphinit-Rhodium-Katalysatoren ohne den Zusatz von Additiven abläuft.

14. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Lösungsmittel Alkohole, Wasser, halogenierte Kohlenwasserstoffe, Ether, aromatischen Kohlenwasserstoffen und Gemische derselben durchgeführt wird.

- 5 15. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Katalysatorsystem in Mengen von 0.001 bis 5 mol-%, bezogen auf die Carbonylkomponente der Formel (I), eingesetzt wird.



Verfahren zur Herstellung von Aminen durch homogen katalysierte reduktive  
Aminierung von Carbonylverbindungen

5

Die Erfindung beschreibt die Herstellung von Aminen durch die Reaktion von Aldehyden oder Ketonen mit Ammoniak bzw. primären oder sekundären Aminen in Gegenwart von Wasserstoff und in Anwesenheit homogener Metallkatalysatoren unter milden Bedingungen. Als Metallkatalysatoren werden Komplexe später

10 Übergangsmetalle mit phosphorhaltigen Liganden eingesetzt.

